EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

- 21 Anmeldenummer: 80102042.1
- 22 Anmeldetag 16.04.80

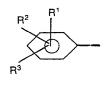
(f) Int. Cl.³: **C 07 D 233/88,** C 07 D 233/72, C 07 C 127/19, C 07 C 125/067, A 61 K 31/415

30 Prioritat 24.04.79 CH 3837/79

- 7) Anmelder F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)
- Veröffentlichungstag der Anmeldung 29.10.80 Patentblatt 80/22
- Erfinder: Link, Helmut, Dr., Dammerkirchstrasse 70, CH-4056 Basel (CH)
- Benannte Vertragsstaaten AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
- Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte Dr. Franz Lederer Reiner F. Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22, D-8000 München 80 (DE)
- 🚱 Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten sowie In diesem Verfahren verwendbare Ausgangsprodukte.
- Twenty variables of the state o

R—N NH CH₃

worin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes Phenyl der Formel



16

darstellt, wobei R^1 Halogen oder CF_3 , R^2 Wasserstoff, Halogen oder CF_3 und R^3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

11

R–NH–R⁴ mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasserstoff und das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet, worin R⁵ gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, und R dasselbe wie oben bedeutet,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

RAN 4471/9

<u>Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten</u> <u>sowie in diesem Verfahren verwendbare Ausgangsprodukte</u>

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Imidazolidin-derivaten der allgemeinen Formel

worin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes Phenyl der Formel

darstellt, wobei R¹ Halogen oder CF₃, R² Wasserstoff,
Halogen oder CF₃ und R³ Wasserstoff oder Halogen
bedeutet.

5

20

25

30

35

Die Halogenatome, wie sie als R^1-R^3 vorliegen können, sind vorzugsweise Fluor oder Chlor und können im übrigen gleich oder verschieden sein. Die Substituenten R^1-R^3 befinden sich vorzugsweise in meta- und/oder para-Stellung.

Bevorzugte Beispiele von R-Gruppen sind 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl, 3-Trifluormetyl-4-chlor-phenyl,
3-Trifluormethyl-phenyl, 3-Chlor-4-fluor-phenyl oder 3,5Dichlor-4-fluor-phenyl sowie 3,4-Dichlor-phenyl.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhältlichen Produkte der Formel I besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und können dementsprechend als Arzneimittel Verwendung finden. Beispielsweise zeichnen sie sich durch antiandrogene Wirkung aus und können demgemäss z.B. zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer erhöhten androgenen Aktivität in Verbindung stehen, wie z.B. Akne, Seborrhoe, Hirsutimus und Prostata-adenom verwendet werden. Besonders bevorzugte, antiandrogen wirksame Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen X Sauerstoff darstellt (vgl. die nachstehende Formel Ib); wie z.B. das besonders bevorzugte 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin. Diejenigen Imidazolidinderivate der Formel I, in denen R z.B. 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl, 3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl, 3-Trifluormethyl-phenyl oder 3-Chlor-4-fluor-phenyl bedeutet, sind schistosomicid wirksam und können somit zur Therapie und Verhütung der Bilharziose eingesetzt werden. Ganz besonders bevorzugt wegen ihrer starken schistosomiciden Wirkung sind 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin und l-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazoli-dinon.

Die antiandrogene Wirkung wurde durch Bestimmung der Gewichtsabnahme der ventralen Prostata und der Samenblase von männlichen sterilisierten Ratten ermittelt.

Die schistosomicide Wirkung wurde ermittelt durch Vergleich des prozentualen Anteils lebender und toter Wurmpaare in den Gefässen der Leber sowohl bei mit Cercarien von Schistosoma mansoni infizierten, behandelten Mäusen als auch bei infizierten aber unbehandelten Kontrolltieren. Die Bestimmung der VD₅₀ (Vermicide Dosis 50%: Dosis, die 50% der Wurmpaare abtötet) erfolgte nach der Probitmethode.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Produkte können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie Gelatine, Milchzucker, Stärke, Gummi arabicum, Magnesiumstearat, Talcum, pflanzliche Oele, Polyalkylenglykole, Vaseline u.dgl. mehr enthalten. Die Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Sie können Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten. Auch andere therapeutisch wirksame Stoffe können beigemischt sein.

Zweckmässige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten etwa 10--500~mg einer Verbindung der Formel I.

35

10

15

20

25

30

Die Dosierung wird entsprechend den individuellen Erfordernissen gewählt. Zum Beispiel können diese Verbindungen in Dosierungen von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag

p.o., verabreicht werden.

Als antiandrogene Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmässig etwa 10-500 mg, vorzugsweise etwa 100 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise etwa 1 mg/kg pro Tag p.o. Zweckmässigerweise wird diese Dosis in Anpassung an den Zustand des Patienten etwa 3-8 Monate täglich verabreicht.

10

15

20

5

Als schistosomicide Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmässig etwa 100-500 mg, vorzugsweise
etwa 250 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise
etwa 5 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise
25 mg/kg p.o. pro Tag. Diese Menge kann in einer einzelnen
Dosierung oder in mehreren unterteilten Dosierungen verabreicht werden, je nach Bedürfnis des Patienten und Vorschrift des Fachmannes. Zweckmässigerweise wird diese Dosis
in Anpassung an den Zustand des Patienten an einem oder an
mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

25

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

35

wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasserstoff und das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet, worin R⁵ gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt und R dasselbe wie oben bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

worin R dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu
einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel

5

15

25

30

worin R dasselbe wie oben bedeutet, 20 hydrolysiert.

Zur Gewinnung der Verbindungen der Formel Ia kann man nach einer ersten Variante eine Verbindung der Formel II mit $\mathbb{R}^4 = \mathsf{COOR}^5$ also eine Verbindung der Formel

worin R und ${\text{R}}^5$ dasselbe wie oben bedeuten, . mit einer Verbindung der Formel III mit ${\text{R}}^4$ = H, also mit der Verbindung

35 (a-Amino-isobutyro-nitril)

oder nach einer zweiter Variante eine Verbindung II mit ${\ensuremath{\mathsf{R}}}^4 = {\ensuremath{\mathsf{H}}}$, also eine Verbindung der Formel

R-NH₂ IIb

worin R dasselbe wie oben bedeutet, mit einer Verbindung III mit $R^4 = \text{COOR}^5$, also eine Verbindung der Formel

10 worin R^5 dasselbe wie oben bedeutet, umsetzen.

5

15

20

25

30

Die Umsetzung nach den beiden Varianten erfolgt zweckmässig in Lösung, wobei als Lösungsmittel z.B. folgende in Betracht kommen: Alkohole, wie niedere Alkanole, vorzugsweise sekundäre, wie insbesondere Isopropanol; Aether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran; Säureamide, wie Dimethylformamid. Die Umsetzung erfolgt ferner zweckmässig in Gegenwart einer Base, wie Natriumbicarbonat oder Triäthylamin, wobei zweckmässig äquivalente Mengen an Base wie auch an Reaktionspartnern (IIa und IIIa bzw. IIb und IIIb) eingesetzt werden. Die Reaktion wird zweckmässig bei ungefähr Raumtemperatur durchgeführt. Doch kommen auch tiefere oder höhere Temperaturen, z.B. bis zu den Siedetemperaturen der Lösungen, in Frage.

Die gegebenenfalls erwünschte Umwandlung einer Verbindung Ia in eine Hydantoinverbindung Ib kann mittels Hydrolyse, zweckmässig saurer Hydrolyse, z.B. mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur der Reaktionslösung durchgeführt werden.

Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten Verbindungen

IIa, IIb, IIIa und IIIb können, soweit sie nicht bekannt

sind, nach an sich bekannten Methoden gewonnen werden. So
können die Verbindungen IIa durch Umsetzung eines Amins

R-NH $_2$ (IIb) mit einem Chlorameisenphenylester Cl-COO-R 5 erhalten werden und die Verbindungen IIIb durch Umsetzung eines solchen Esters (Cl-COO-R 5) mit α -Amino-isobutyronitril (IIIa).

Bei der erfindungsgemässen Umsetzung einer Verbindung II mit einer Verbindung III können in bestimmten Fällen, wie z.B. bei Verwendung von p-Nitrophenyl als R^5 -Rest, noch nicht cyclische Verbindungen der Formel

worin R dasselbe wie oben bedeutet, auftreten und erwünschtenfalls isoliert werden. Diese Verbindungen bilden ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie cyclisieren unter den zu ihrer Bildung führenden Reaktionsbedingungen oder in Form einer Schmelze leicht zu den Verbindungen Ia.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 4,4 g (14,7 mMol) 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenylcarbamidsäure-phenylester in 20 ml Isopropanol werden 1,28 g (15,2 mMol) α-Aminoisobutyro-5 nitril und 1,28 g (15,2 mMol) Natriumbicarbonat gegeben. Nach 18-stündigem Rühren wird die Suspension mit 100 ml Aether verdünnt, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird in 200 ml Aether gelöst, die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit 200 ml 10 O,ln Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Lösung wird unter Eiskühlung mit Natriumbicarbonat alkalisch (pH 8) gestellt und mit Aether extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der ätherischen Lösung wird das Produkt aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach 15 Trocknen bei 40° unter stark vermindertem Druck 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 134-135°.

-

20 b) Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann wie folgt zum entsprechenden Hydantoin hydrolysiert werden:

Eine Suspension von 0,72 g (2,5 mMol) 1-(3-Trifluor-methyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazoli
dinon in 10 ml 3n Salzsäure wird 4 Stunden bei 60° gerührt.

Dabei löst sich das Edukt auf und das Produkt fällt all-mählich aus. Nach dem Abkühlen wird es mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Durch Zugabe von Petroläther wird das Produkt ausgefällt und anschliessend aus Aether/Petroläther umkristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck 3-(3-Trifluormethyl-4-fluorphenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin vom Smp. 111-112°.

35 c) Der als Ausgangsstoff verwendete Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Lösung von 35,8 g (0,2 Mol) 5-Amino-2-fluorbenzotrifluorid in 300 ml abs. Tetrahydrofuran werden 16,8 g (0,2 Mol) Natriumbicarbonat gegeben. Unter Rühren werden 31,3 g (C,2 Mol) Chlorameisensäurephenylester gelöst in 100 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft, wobei die Temperatur zwischen 20 und 30° gehalten wird. Nach einer halben Stunde werden 350 ml Methylenchlorid zugefügt. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird aus Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 35° unter stark vermindertem Druck 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl-carbamidsüure-phenylester vom Smp. 115-116°.

Beispiel 2

15

10

5

- Zu 15 ml Isopropanol werden 2,65 g (10 mMol) 3-Chlor-4-fluor-phenylcarbamidsäure-phenylester, 840 mg (10 mMol) Natriumbicarbonat und 840 mg (10 mMol) c-Aminoisobutyronitril gegeben. Nach 36-stündigem Rühren bei Raumtempera-20 tur wird eingeengt, der Rückstand in 50 ml Aether aufgenommen, zuerst mit 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wird mit 130 ml O,ln Salzsäure und Wasser extrahiert. Die wässrige Lösung wird unter Eiskühlung mit Natriumbicarbonat alkalisch (pH 8) gestellt und mit Methylenchlorid 25 extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Extraktes wird das verbleibende Produkt aus Aether/ Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck 1-(3-Chlor-4-fluor-30 phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 135-136°.
- b) Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann in Analogie zu Beispiel 1b mit 1n HCl unter Rühren bei Raum35 temperatur während 3 Tagen zum entsprechenden Hydantoin [3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin, Smp. 165-166°) hydrolysiert werden.

c) Der als Ausgangsstoff verwendete Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

Eine Lösung von 7,25 g (50 mMol) 3-Chlor-4-fluoranilin in 90 ml abs. Tetrahydrofuran wird mit 4,2 g (50 mMol) Natriumbicarbonat und 7,8 g (50 mMol) Chlorameisensäure-phenylester versetzt und 1/2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird die Lösung nach Zugabe von 300 ml Methylenchlorid und 80 ml Wasser geschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung eingedampft und das verbleibende Produkt zweimal aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 40° unter stark vermindertem Druck 3-Chlor-4-fluor-phenylcarbamidsäure-phenylester vom Smp.

Beispiel 3

In 15 ml abs. Tetrahydrofuran werden 2,82 g (10 mMol) 20 3,4-Dichlor-phenylcarbamidsäure-phenylester gelöst. 0,84 g (10 mMol) Natriumbicarbonat und 0,84 g (10 mMol) α -Aminoisobutyronitril werden zugefügt und das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung 25 wird mit 170 ml Aether extrahiert. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen und mit 100 ml (10 mMol) O,ln Salzsäure und Wasser ausgezogen. Die wässrige Lösung wird unter Eiskühlung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung alkalisch (pH 8) gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach 30 Trocknen der organischen Lösung über Natriumsulfat und Eindampfen wird das verbleibende Produkt aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom 35 Smp. 205-206⁰.

b) Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann in Analogie zu Beispiel 1b mit 1n HCl unter Rühren bei Raumtemperatur während 2 Tagen zum entsprechenden Hydantoin [3-(3,4-Dichlor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin, Smp. 196-197^O] hydrolysiert werden.

5

25

35

Beispiel 4

a) 3,44 g (10 mMol) 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenylcarbamidsäure-4'-nitrophenylester, 50 ml Isopropanol und
0,84 g (10 mMol) α-Aminoisobutyronitril werden zusammengegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die
entstandene gelbe Lösung eingeengt und das verbleibende
Produkt mit 200 ml Aether aufgenommen. Die Lösung wird mit
15 160 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Nach Trocknen bei 50° unter stark
vermindertem Druck erhält man N-(2-Cyano-2-methyläthyl)N'-[4-fluor-3-(trifluormethyl)phenyl]-harnstoff vom Smp.
 20 132-133°. Vgl. Formel IV.

Eine Lösung von 145 mg (O,5 mMol) des so erhaltenen N-(2-Cyano-2-methyläthyl)- \mathbb{Z}' -[4-fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl]-harnstoff wird 8 Stunden gerührt und eingedampft. Das Produkt wird aus Aether/n-Pentan kristallisiert. Man erhält 1-(3-Trifluormethyl-4-fluorphenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 132-135°.

b) Der als Ausgangsstoff eingesetzte Carbamidsäureester
 kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Lösung von 1,79 g (10 mMol) 5-Amino-2-fluor-benzotrifluorid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran werden 2,01 g (10 mMol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und 0,84 g (10 mMol) Natriumbicarbonat gegeben. Nach 1/2 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert, das Nutschgut mit Aether gewaschen und Filtrat und Waschlösung zusammen eingeengt. Das Produkt wird zweinal aus Aether/

Petroläther kristallisiert. Nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck erhält man 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenylcarbamidsäure-4'-nitrophenylester vom Smp. 129-133°.

5

10

15

20

Beispiel 5

- a) Eine Lösung von 179 mg (1 mMol) 5-Amino-2-fluor-benzotrifluorid in 3 ml Isopropanol wird mit 84 mg (1 mMol) Natriumbicarbonat und 204 mg (1 mMol) (1-Cyan-1-methyläthyl)carbamidsäure-phenylester versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Aether wird die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit 12 ml 0,ln Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Lösung wird unter Eiskühlung mit Natriumbicarbonat wieder alkalisch gestellt (pH 8) und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der Lösung wird das Produkt aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 134-135°.
 - b) Der als Ausgangsstoff eingesetzte Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

25

30

35

In einer Lösung von 840 mg (10 mMol) α -Aminoisobutyronitril in 10 ml abs. Tetrahydrofuran werden 840 mg (10 mMol) Natriumbicarbonat suspendiert. 1,56 g (10 mMol) Chlorameisensäurephenylester werden unter Rühren zugetropft, wobei die Temperatur zwischen 20 und 30° gehalten wird. Nach weiteren 6 Stunden wird filtriert, das Nutschgut mit Aether ausgewaschen, Filtrat und Waschlösung eingedampft und das Produkt aus Aceton/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck (1-Cyan-1-methyl-äthyl)carbamidsäure-phenylester vom Smp. 116-118°.

Beispiel 6

In Analogie zu den obigen Beispielen 1-5 können über die entsprechenden 5-Imino-2-imidazolidinone die folgenden Hydantoine erhalten werden:

3-(4-Brom-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 172-173° 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 175-176°

3-(4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 136-137°.

Beispiel 7

15 In einem 2,5 Liter-Sulfierkolben, der mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr versehen ist, wird eine Lösung von 187 g α,α,α,4-Tetrafluor-mtolylcarbamidsäurephenylester in 700 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an ${\rm Al}_2{\rm O}_3$) vorgelegt. 20 Unter Argonbegasung werden 52,6 g Natriumhydrogencarbonat und eine Lösung von 52,6 g α -Aminoisobutyronitril in 50 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an 'Al₂0₃) zugegeben. Nach 40-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden ca. 700 ml Aether zugefügt. Die ätherische 25 Lösung wird nach 10 Min. Stehen vom Salz abgetrennt und mit ca. 300 ml Eis-Wasser versetzt. Nach intensivem Schütteln wird die wässrige Phase abgetrennt und mit $2 \times 100 \text{ ml}$ Aether gewaschen. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden auf ca. -5°C gekühlt und mit ca. 600 ml 30 Eis-Wasser und 700 ml eiskalter ln HCl versetzt. Nach intensivem Schütteln wird die saure wässerige Lösung abgetrennt und die ätherische Lösung noch mit 3 x 100 ml eiskaltem Wasser gewaschen. Die vereinigten wässerigen Lösungen werden vorsichtig unter intensiver Kühlung (Innen-35 temperatur ca. 3^OC) und Rühren mit 65,6 g Natriumhydrogencarbonat schwach alkalisch gestellt und mit ca. 5 x 1200 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bei

40° eingedampft. Der verbleibende schaumige Rückstand wird in ca. 100 ml Aether gelöst und bis zur Kristallisation mit Petroläther (tiefsiedend) versetzt. Man erhält nach 18-stündigem Trocknen bei 45° unter stark vermindertem Druck 148,8 g 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon (82% d. Th., Smp. 133-134°).

Die erhaltene kristalline, reine Substanz ist farb10 los.

5

30

35

Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann wie folgt zum entsprechenden Hydantoin hydrolysiert werden:

Eine Lösung von 5,78 g l-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon in 30 ml 3n Salzsäure wird 4 l/2 Stunden bei 60° (Aussentemperatur) gehalten. Dabei fällt das Produkt kristallin aus. Es wird abfiltriert, mit deionisiertem Wasser gewaschen und in Aether gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird durch Zugabe von n-Pentan kristallisiert. Nach 16-stündigem Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck erhält man 5,7 g 3-(3-Trifluormethyl-4-fluorphenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin (98% d. Th.; Smp. 112-113°).

Die erhaltene kristalline, reine Substanz ist farbund geruchlos.

Der als Ausgangsstoff verwendete Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

In einem 4,5 Liter-Sulfierkolben, der mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr ausgerüstet ist, wird eine Lösung von 107,5 g 5-Amino-2-fluorbenzotrifluorid in 800 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an Al₂O₃) vorgelegt. Unter Rühren werden 50,4 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben.

Bei 22 bis 23°C Innentemperatur wird innert 5 bis 10 Min. eine Lösung von 94,0 g Chlorameisensäurephenylester in 200 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an Al₂O₃) zugetropft und anschliessend 1/2 Stunde bei 23° weitergerührt. Es werden 600 ml Methylenchlorid zugefügt und das Gemisch zuerst mit 500 ml, dann mit 200 ml ionenfreiem Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen werden mit 3 x 100 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Durch Zugabe von Petroläther (tiefsiedend) wird das Produkt kristallisiert. Man erhält nach 16-stündigem Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck 175 g 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl-carbamidsäure-phenylester (98% d. Th.; Smp. 115-116°).

Die erhaltene kristalline Substanz ist farb- und geruchlos.

Patentansprüche

l. Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel

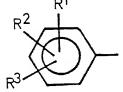
5

$$R \xrightarrow{O} NH$$
 CH_3

10

worin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes
Phenyl der Formel

15



darstellt, wobei R^1 Halogen oder CF_3 , R^2 Wasserstoff, Halogen oder CF_3 und R^3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

20

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

25

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

wobei in den Formeln II und III das eine R^4 Wasserstoff und das andere R^4 eine ${\rm COOR}^5$ Gruppe bedeutet, worin R^5 gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, und R dasselbe wie oben bedeutet,

35

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

worin R dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu
einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel

10

15

worin R dasselbe wie oben bedeutet,
hydrolysiert.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl, 3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl, 3-Trifluormethyl-phenyl, 3-Chlor-4-fluor-phenyl oder 3,5-Dichlor-4-fluor-phenyl bedeutet.

25

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R 3,4-Dichlor-phenyl bedeutet.

_ .

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass ${\mbox{R}}^5$ p-Nitrophenyl bedeutet.

30

5. Verbindungen der Formel

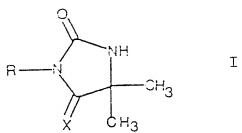
35

worin R dasselbe wie im Anspruch 1 bedeutet.

Patentansprüche "für Gesterreich"

1. Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel

5

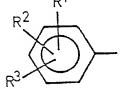


10

worin X Imine oder Sauerstoff und R substituiertes Phenyl der Formel

15

20



J

darstellt, wobei R^1 Halogen oder CF_3 , R^2 Wasserstoff, Halogen oder CF_3 und R^3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

25 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasserstoff und das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet,
worin R⁵ gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, und R dasselbe wie oben bedeutet,

35 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

worin R dasselbe wie oben bedeutet, umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel

10

15

worin R dasselbe wie oben bedeutet, hydrolysiert.

- 20
 - 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl, 3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl, 3-Trifluormethyl-phenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl oder 3,5-Dichlor-4-fluor-phenyl bedeutet.
- 25
 - 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R 3,4-Dichlor-phenyl bedeutet.
 - 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ p-Nitrophenyl bedeutet.

11) Veröffentlichungsnummer:

0 017 976

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80102042.1

(22) Anmeldetag: 16.04.80

(5) Int. Cl.³: **C 07 D 233/88** C 07 D 233/72, C 07 C 127/19 C 07 C 125/067, A 61 K 31/415

(30) Priorität: 24.04.79 CH 3837/79

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 29.10.80 Patentblatt 80/22

88 Veröffentlichungstag des später veröffentlichten Recherchenberichts: 01.04.81

(84) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE (71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)

(72) Erfinder: Link, Helmut, Dr. Dammerkirchstrasse 70 CH-4056 Basel(CH)

(74) Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte Dr. Franz Lederer Reiner F. Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22 D-8000 München 80(DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten sowie in diesem Verfahren verwendbare Ausgangsprodukte.

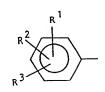
(57) Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel

$$R \longrightarrow NH$$
 CH_3

darstellt, wobei R1 Halogen oder CF3, R2 Wasserstoff, Halogen oder CF3 und R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

worin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes Phenyl der Formel



./...

wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasserstoff und das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet, worin R⁵ gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, und R dasselbe wie oben bedeutet,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

worin R dasselbe wie oben bedeutet, umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel

worin R dasselbe wie oben bedeutet, hydrofysiert.
Die Endprodukte sind antiandrogen und zum Teil auch schistosomicid wirksam.





EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

EP 80 10 2042

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE				KLASSIFIKATION DER
Kategorie	Kennzelchnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile		betrifft Anspruch	ANMELDUNG (Int.CL*)
A	GB - A - 997 03 * Seiten 1,2		1	C 07 D 233/88 233/72 C 07 C 127/19 125/067
A	<u>US - A - 3 340</u> * Spalte 1 *	070 (WINDGASSEN)	1	A 61 K 31/415
A .	DE - A - 1 958 * Seiten 1-6		1	
				RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.*)
A	<u>DE - A - 2 649</u> * Seiten 2-4	925 (ROUSSEL-UCLAF) *	1	C 07 D 233/88 233/72 C 07 C 127/00
P	EP - A - 0 001 ROCHE) * Seiten 1-7	813 (HOFFMANN- LA *	1,2	
P	FR - A - 2 407 ROCHE) * Seiten 3-7	205 (HOFFMANN- LA , 10-13 *	1-3	KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung
А	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Band 67, 15. November 1945, Seiten 1996-1998 Washington D.C., U.S.A. R.A. JACOBSON: "N-Substituted \(\varphi\)-aminoisobutyronitriles from acetone cyanohydrin" * Seite 1997, "Experimental" *		5	A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde Ilegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent-
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		L.	familie, übereinstimmendes Dokument
Recherchenort Abschlußdatum der Recherche Prüfer				
Den Haag 26-02-1981 DE BUYSER EPA form 1503.1 06.78				



GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE					
Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.					
-		Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
1		Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden,			
		nämlich Patentansprüche:			
		Keine der Anspruchsgebühren wurde Innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende euro- päische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.			
K	MAI	IGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG			
rung		sung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforde- Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen,			
	1	Ansprüche 1-4			
	2				
		. •			
	Ø	Alle weiteren Recherchengebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende euro- päische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
		Nur ein Teil der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchengebühren entrichtet worden sind.			
		nämlich Patentansprüche:			
		Keine der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende euro-			
	ليا	pälsche Recherchenbericht wurde für die Telle der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patent- ansprüchen erwähnte Erfindung beziehen.			